ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201711.00914v1

维生素 A 对动物脂类代谢的调节作用与机制

王 雪 闫素梅*

(内蒙古农业大学动物科学学院，呼和浩特 010018）

摘 要：维生素A是影响动物组织脂类代谢的关键因子。本文综述了维生素A对动物脂类代谢的影响，并从脂类代谢相关基因的表达及其信号通路、脂肪细胞的数量、脂肪细胞因子分泌和参与表观遗传学修饰的角度综述了其可能的影响机制，为深入探讨维生素A对动物脂类代谢的影响机制及通过维生素A调控动物的脂肪代谢提供了理论依据。

关键词：维生素A；动物；脂类代谢；调节机制

中图分类号：S816.7

维生素 A 在动物细胞内的活性形式包括视黄醇、视黄醛和视黄酸。近年来，越来越多的研究证实了维生素 A 不仅仅对维持动物的免疫机能和正常视觉功能有重要作用，还对脂类代谢相关基因的表达及其信号通路、脂肪细胞的数量、脂肪细胞因子分泌和表观遗传学修饰等方面有调节作用，这些调控作用最终可影响到脂肪代谢。因此，维生素 A 对动物脂肪代谢的调节作用成为了近年来的研究热点，但关于其机制尚不清楚。本文主要综述了维生素 A 对动物脂类代谢的影响，并总结了维生素 A 对脂肪代谢的调节机制，为更好地调节动物的脂类代谢、改善动物的健康提供参考。

1 维生素 A 对动物脂肪合成的影响

近年来的许多研究发现，维生素 A 可抑制动物的脂肪合成，脂肪合成过多引起的动物肥胖症，从生理角度考虑可能与维生素 A 的营养状况有关。Ayuso 等[1]的研究结果得出，与补加维生素 A 的对照组相比，限饲维生素 A 增加了猪背脂、腿脂和肌内脂肪中的单不饱和脂肪酸含量，降低了饱和脂肪酸与 n-6/n-3 多不饱和脂肪酸（n-6/n-3 PUFA）含量；长期限饲维生素 A 的猪半膜肌的肌内脂肪含量高于对照组与育肥后期维生素 A 限饲组。用不同剂量和不同的处理方式给正常的成年鼠补饲反式视黄酸（ATRA）会减少体重和脂肪合成，也会增加鼠对葡萄糖的耐受力和胰岛素敏感度[2]。体内试验发现，缺乏视黄醛脱氢酶 1 的

收稿日期：2016-10-13
基金项目：国家公益性行业（农业）科研专项经费（201003061）
作者简介：王 雪（1992-），女，内蒙古呼伦贝尔人，博士，从事动物营养与饲料领域研究。E-mail: wangxue199204@163.com
*通信作者：闫素梅，教授，博士生导师，E-mail: yansmimau@163.com

chinaXiv:201711.00914v1

鼠可抵抗因饲粮诱导的肥胖症，用视黄醛或视黄醛脱氢酶抑制剂处理可以减少 *ob/ob* 鼠的脂肪，增加胰岛素敏感度，说明视黄酸的前体视黄醛也有抗脂肪合成的作用[3]。研究也发现，尽管鼠的能量摄取不变甚至增加，但使用 ATRA 诱导后其体重的下降和脂肪的减少仍然发生，并伴随着体温的上升和甘油循环浓度的增加，而机体游离脂肪酸浓度不变[4]。这些结果说明，ATRA 的抗肥胖作用是因为增加了组织内的脂肪动员和脂类分解产生的脂肪酸的有效氧化，进而增加了能量消耗。研究也发现，饲粮维生素 A 对动物脂肪合成的影响具有阶段依赖性。幼龄雪貂长期口服β-胡萝卜素可增加体重和皮下脂肪质量[5]，而在成年期用 ATRA 短期处理有降低肥胖发生的倾向[6]。

然而，也有相反的研究报道。Yehya 等[7]指出，服用过量维生素 A 的人群引起高甘油三酯血症和导致血清低密度脂蛋白含量升高。在鼠等动物上的研究得出，大剂量的视黄醇或维生素 A 棕榈酸酯引起肝脏脂肪酸和甘油三酯的聚集，肝脏的脂肪酸氧化增强，而维生素 A 的缺乏引起鼠血清甘油三酯、高密度脂蛋白及体脂肪含量降低[8]。也有报道指出，维生素 A 促进脂肪合成的能力高于促进脂肪氧化的能力，这就导致了肝脏脂肪的积累[9]。

2 维生素 A 对动物脂类代谢的影响

2.1 对肝脏脂类代谢的影响

肝脏在维持机体脂肪代谢的平衡过程中发挥了重要的作用，是脂肪酸从头合成的重要场所，可将饲粮中过量的碳水化合物转化成脂肪酸。研究表明，维生素 A 或类维生素 A 能促进肝脏内脂肪酸的分解或抑制脂肪的合成。维生素 A 的补加可促进人肝脏编码线粒体和过氧化物酶体脂肪酸 β-氧化作用有关的酶的基因表达，增加肝脏细胞内的脂肪酸氧化分解[10]。然而，一些相反的报道指出，维生素 A 缺乏的鼠肝脏内由于催化脂肪酸合成的限速酶乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）活性及其基因表达水平降低，引起脂肪合成减少；此外，ACC 是肉毒碱棕榈酰转移酶-1（CPT-1）的抑制剂，所以维生素 A 缺乏的鼠肝脏线粒体内 CPT-1 活性及其基因表达增加，使得脂肪酸氧化增加了 30%[11]。还有的报道指出类维生素 A 处理导致了高甘油三酯血症，研究认为，血清甘油三酯浓度的增加不是因为脂肪动员产生的，而是因为维生素 A 通过促进肝脏甘油三酯的合成及分泌引起的[12]。

2.2 对脂肪组织内脂类代谢的影响

棕色脂肪组织和白色脂肪组织是哺乳动物体内 2 种不同类型的脂肪组织。白色脂肪组织具有很低的氧化能力，其主要功能是储存能量；棕色脂肪组织具有高的氧化能力，主要通过对储备脂肪酸的氧化作用产生 ATP 来提供能量。解偶联蛋白 1（UCP1）是棕色脂肪组织生热效应的分子效应器。棕色脂肪细胞的体外培养和以鼠为试验动物的体内研究均表明，维生素 A 能促进 *UCP*1 的表达，导致棕色脂肪细胞内脂肪含量的减少和棕色脂肪细胞质量的减少[13]。啮齿类动物的饲养试验结果表明，维生素 A 可以调控棕色脂肪组织的生热效应，饲喂维生素 A 缺乏的饲粮会导致棕色脂肪组织的产热减少，并且随着饲粮中维生素 A 的补加，产生的热量会增加[14]。

鼠的体内试验研究表明，ATRA可以通过促进脂肪酸的氧化和能量的消耗及抑制白色脂肪组织内的脂肪合成导致体脂的减少。棕色脂肪细胞具有3个显著的特征，即较高的氧化能力、高效的*UCP*1表达以及胞内脂质的多泡分布。研究得出，ATRA的处理会引起白色脂肪组织内脂肪细胞形态学上的变化，如体积变小和多泡脂肪细胞数量的增加等，这意味着ATRA能促使白色脂肪“棕色化”。在体外培养体系中对分化的成熟脂肪细胞（3T3-L1或3T3-F442A）进行ATRA处理，可促进脂肪分解和脂肪酸氧化以及减少甘油三酯浓度[4]。

2.3 对骨骼肌中脂类代谢的影响

骨骼肌有很高的氧化能力，并且是脂肪酸代谢的主要器官。肌细胞具有储存肌内脂肪、合成甘油三酯和从头合成脂肪酸的能力。肌内脂肪的积累，特别是具有活性的脂类中间代谢产物如长链脂酰辅酶A、甘油二酯和神经酰胺，可减弱骨骼肌的氧化能力，降低了骨骼肌对胰岛素的敏感性，因而是引起人类等哺乳动物II型糖尿病的重要因素之一。研究指出，ATRA处理组的小鼠，骨骼肌中的脂肪酸氧化能力、呼吸作用和生热作用增强，与氧化代谢有关的许多基因被诱导表达，引起胞内脂肪含量降低[14]。

3 维生素A对动物脂类代谢的调节机制

3.1 通过转录因子调节脂类代谢相关的基因表达

肝脏内调控脂肪合成的转录因子肝X受体（LXR）α对脂肪合成基因如脂肪合成酶（*FAS*）的转录具有双重的促进效果，这是因为*FAS*的启动子含有*LXR*和诱导固醇调节元件结合蛋白-1c（*SREBP*-1c）的结合位点，而LXRα还可以诱导*SREBP*-1c的表达[15]。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是一类对脂类代谢具有调节作用的脂类激活转录因子，属于

chinaXiv:201711.00914v1

细胞核受体超家族成员，可分为α、β、γ 3种亚型。其中，PPARγ是诱导脂肪细胞分化的特异性转录因子，对脂肪细胞的分化起重要作用；PPARα是调节肝脏内脂肪酸分解代谢的主要转录因子，可调节过氧化物体、线粒体和微粒体中参与脂肪酸氧化过程的蛋白质编码基因的转录。维生素A缺乏可引起*PPARα*转录水平的降低，导致鼠肝脏脂酰辅酶A连接酶、肉毒碱棕榈酰转移酶-1、中链脂酰辅酶A脱氢酶、3-酮脂酰辅酶A硫解酶、柠檬酸合酶、脂酰辅酶A氧化酶1、过氧化物酶硫解酶基因表达水平的降低，并且造成肝脏内甘油三酯合成和脂肪积累。与此同时，维生素A缺乏的鼠肝脏β氧化减弱，导致亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸和二十二碳六烯酸等多不饱和脂肪酸含量增加[16]，这说明维生素A可以调控脂肪酸组成。PPARα的激活又可以通过抑制LXR-SREBP-1c通路来下调脂肪合成基因的表达，而LXR的激活又会抑制PPARα诱导的脂肪酸氧化[17]。PPARβ/δ在骨骼肌中发挥着与PPARα同样的作用。ATRA与PPARβ/δ具有很高的亲和性，进而增强其转录活性[18]。PPARβ/δ的激活能促进骨骼肌中脂肪的分解、减缓白色脂肪组织向肥胖症的发展，并且增加有肥胖倾向的鼠对胰岛素的敏感度[19]。增强子结合蛋白家族（C/EBPs）是第1个被证明在脂肪细胞分化过程中起重要作用，且在脂肪生成过程中按一定时序表达的转录因子家族。生长抑制状态下的前脂肪细胞3T3-L1在脂肪生成激素(如cAMP促成剂、糖皮质激素)诱导下，细胞增殖停止，进入分化状态。在这一过程中，*C/EBPβ*的表达在脂肪细胞分化初期瞬时增强；后阶段*C/EBPα*和*PPARγ*转录激活，并伴随着许多脂肪细胞特异性基因的表达，如422/*aP*2、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(*PEPCK*)基因[20]。研究得出，ATRA通过降低*C/EBPs*的转录因子的活性来抑制脂肪的生成；干扰C/EBPs是ATRA对脂肪形成具有抑制作用的前提[21]。

3.2 通过信号通路调节脂类代谢相关的基因表达

维生素A也可通过一些信号通路影响脂肪代谢。视黄酸受体（RARs）可以在体外结合具有高亲和性的ATRA和9-顺式视黄酸；类维生素A的X受体（RXRs）则特异性结合9-顺式视黄酸。RAR:RXR异质二聚体通过与视黄酸靶基因启动子上的特定的视黄酸反应元件结合，调节视黄酸靶基因的转录作用和基因的表达。RAR依赖的信号通路可能在转录水平对脂类代谢中一些蛋白质编码基因具有调控作用，如磷酸烯醇丙酮酸羧激酶[22]、硬脂酰辅酶A脱氢酶（*SCD*）[23]、*UCP1*[13]和中链脂酰基辅酶A脱氢酶的基因[24]。体内和细胞内的研究结果得出，类维生素A对所有这些基因具有上调作用。ATRA和RAR受体激动剂及PPARβ/α特定

chinaXiv:201711.00914v1

的激动剂可以诱导脂肪细胞内参与脂肪分解的限速酶激素敏感酯酶（*HSL*）基因的表达，因此，*HSL*基因可能是RAR的靶目标。细胞内ATRA在RARs与PPARβ/δ之间的分配与胞内脂肪结合蛋白家族胞内视黄酸结合蛋白Ⅱ（*CRABP*-Ⅱ）和脂肪酸结合蛋白5(*FABP*5)的相对表达水平有关，这2种蛋白质分别可以将ATRA传递给RARs和PPARβ/δ，也就决定了ATRA的生物学效应。RXR靶基因载脂蛋白CⅢ（*Apo C*-Ⅲ）对血浆甘油三酯的代谢至关重要。ATRA通过RXR途径促进其表达，进而抑制脂蛋白酯酶基因的表达[25]，引起人体重增加，血浆甘油三酯浓度增加。Taniguchi等[26]的研究指出，维生素A通过RAR和RXR可降低牛前体脂肪细胞中肌内脂肪形成有关的基因转录水平。维生素A对脂肪代谢的最终影响可能与其对PPAR:RXR、RAR:RXR和LXR:RXR这些二聚体激活的平衡效果有关。

Janus激酶（JAK）-信号传导及转录激活因子（STAT）信号通路是重要的细胞内信号转导通路，也转导脂类代谢相关信号给动物机体维持体内平衡，STATs主要包括STAT 1~4、5A、5B和6等成员，是JAK-STAT信号通路中的主要转录因子，具有细胞和组织特异性。维生素A与视黄醇结合蛋白4（RBP4）结合后可以激活膜蛋白STRA6，进而激活JAK2-STAT5信号通路，促进STAT5的靶基因细胞因子信号转导抑制因子3（*SCOS*3）和*PPARγ*的表达，SCOS3是胰岛素受体的抑制剂，因此这会抑制胰岛素信号通路和促进脂肪的合成[27]。Kang等[28]指出血浆RBP4浓度的增加会降低鼠对胰岛素的敏感度，而敲除*RBP*4基因的鼠会增加胰岛素敏感度。这也与JAK2-STAT5信号通路的激活有关。

p38促分裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK）是MAPK信号通路其中的激酶之一。在很多种不同类型的细胞内，ATRA可以快速激活p38 MAPK。p38 MAPK通过下调*SREBP*-1c和SREBP-1c的协同激活剂*PGC*-1β的转录作用抑制肝脏脂肪的合成[29]；也可以通过催化磷酸化作用来激活PPARα和PGC-1α[30]，从而促进脂肪酸的β氧化和能量代谢。AMP激活蛋白酶K（AMPK）是调控脂肪代谢的能量传感器，ATRA处理可以引起骨骼肌细胞内乙酰辅酶A羧化酶（ACC）磷酸化（AMPK的靶基因），*ACC*的基因表达下调，引起丙二酸单酰辅酶A的浓度降低，进而刺激了胞内脂肪酸的分解，抑制了脂肪酸的合成。因此，视黄酸尤其是ATRA可能通过激活AMPK-p38 MAPK通路影响骨骼肌和其他组织包括肝脏组织的脂肪代谢，然而，关于其调节作用机制仍然不清楚，需要进一步探讨。

3.3 调节脂肪细胞数量

chinaXiv:201711.00914v1

脂肪细胞数量是决定脂肪多少的主要因素，类维生素 A 和维生素 A 通过控制脂肪细胞数量来影响机体脂肪的合成，这主要与其对脂肪合成和前体脂肪细胞增殖的影响有关。Wnt/β-链蛋白（β-catenin）信号通路在维持前体脂肪细胞未分化状态,抑制脂肪形成中起重要作用。近期的研究发现，用 1 μmol/L 的 ATRA 刺激 3T3-L1 细胞 1 和 2 d 后，通过半定量 PCR 检测 β-catenin 基因表达变化，结果发现 β-catenin 的 mRNA 表达水平并无明显改变，表明 ATRA 并不是直接通过基因水平上调 β-catenin 的表达；而采用 Western blot 法的研究发现，虽然 ATRA 不能显著改变 Wnt/β-catenin 信号负性调控因子糖原合成激酶 3β（glycogen synthase kinase3β，*GSK3β*）的表达，但 ATRA 能通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶（Akt）信号使 GSK3β 磷酸化，进而阻止 β-catenin 在胞内降解，最终激活 Wnt/β-catenin 信号，影响脂肪合成[31]。Kim 等[32]研究指出，在 3T3-L1 前脂肪细胞的分化过程中，Wnt/β-catenin 信号通路参与其中，ATRA 通过对 β-catenin 的转录激活抑制了 3T3-L1 前脂肪细胞的分化，影响了脂肪的合成。也有研究指出，Wnt5α 会抑制脂肪细胞分化并通过调节组蛋白甲基转移酶抑制 PPARγ 的功能[33]。然而，目前亦有一些研究结果显示视黄酸信号可抑制 Wnt/β-catenin 信号活性或对该信号并无明显作用[34]，而导致这些结果不一致的原因可能与视黄酸的刺激剂量、细胞种类和细胞所处的分化阶段不同有关。

骨形态发生蛋白（BMPs）可诱导干细胞或前脂肪细胞向成骨细胞分化和成熟脂肪细胞分化。一方面视黄酸可以通过BMP2-Smad-Runx2/Msx2通路促进成骨分化，另一方面视黄酸又可以抑制BMP2诱导的脂肪细胞分化，抑制PPARγ、C/EBPα、C/EBPδ这些决定脂肪细胞形成的转录因子的表达，并抑制C/EBPβ、C/EBPδ和PPARγ生成脂肪的功能，减少脂肪细胞数量[35]。刘洋[31]指出在前脂肪细胞中，ATRA能增强BMP9的成骨诱导活性，并抑制其诱导的脂肪细胞分化，从而减少脂肪细胞数量。视黄酸依赖途径还能诱导*Smad3*的表达和Smad3的核内聚集，*Smad3*反过来会生理性地与C/EBPβ作用，消除其与下游靶基因启动子结合的能力，抑制脂肪合成[36]。

3.4 通过信号通路调节脂肪细胞因子的分泌

白色脂肪组织通过分泌信号因子调节机体的能量平衡及胰岛素敏感度，并发挥其他的生理学功能，这些信号因子是由脂肪细胞自身或血管基质细胞产生的。研究认为，补加维生素A可降低动物的体重和脂肪合成，与其影响了脂肪细胞的分泌功能有关。抵抗素和瘦

chinaXiv:201711.00914v1

chinaXiv:201711.00914v1

素在白色脂肪组织内具有旁分泌作用，能抵抗胰岛素信号，促进脂肪脂肪组织内的脂肪合成[37]。用ATRA在体内处理脂肪细胞或作用于脂肪细胞模型时，可抑制瘦素和抵抗素的分泌[2,38]，抵抗素和瘦素基因的表达下调可能是因为视黄酸能抑制C/EBPs活性并且激活PPARγ:RXR异二聚体，而瘦素和抵抗素的基因表达都受到C/EBPα的正调控和PPARγ的负调控[39]。

3.5 参与表观遗传修饰调控脂肪生成

一些研究指出，维生素A可促进脂肪合成，这可能与表观遗传修饰有关。表观遗传修饰包括DNA甲基化、组蛋白乙酰化和甲基化、RNA相关性沉默等。锌指蛋白423（Zfp423）是祖细胞内促进脂肪生成的关键转录因子，*Zfp*423的表达使得祖细胞向前体脂肪细胞分化，并且诱导*PPARγ*的表达，促进前体脂肪细胞分化成脂肪细胞。Huang等[40]证明了*Zfp*423在牛脂肪合成中的重要作用。多梳抑制复合体（polycomb repression complexes,PRCs）主要作用是使组蛋白甲基化进而抑制靶基因的表达。PCR2可与*Zfp*423基因启动子上的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤（CpG）位点结合，引起*Zfp*423启动子内组蛋白的甲基化。维生素A存在时，PRC2可快速引起*Zfp*423启动子分离，Zfp423组蛋白去甲基化，最终引起*Zfp*423表达，促进脂肪合成[41]。

4 小结与展望

综上所述，维生素 A 可抑制动物的脂肪合成，促进脂肪动员和脂类分解产生的脂肪酸的氧化分解，目前的研究主要从调控脂肪合成与脂肪氧化的基因转录因子和信号通路、脂肪细胞的数量、脂肪细胞因子的分泌及参与表观遗传修饰的领域分析了维生素 A 调控动物脂类代谢的机制。然而，关于维生素 A 对动物脂类代谢的影响结果不尽一致，影响机制也非常复杂，并且存在组织差异性；因此，应针对维生素 A 在不同组织内影响动物脂类代谢的机制开展深入研究。

参考文献：

[1] AYUSO M,FERNÁNDEZ A,ISABEL B,et al.Long term vitamin a restriction improves meat quality parameters and modifies gene expression in Iberian pigs[J].Journal of Animal Science,2015,93(6):2730–2744.

[2] FELIPE F,BONET M L,RIBOT J,et al.Modulation of resistin expression by retinoic acid and

ChinaXiv合作期刊

vitamin A status[J].Diabetes,2004,53(4):882–889.

[3]JEYAKUMAR S M,SHERIL A,VAJRESWARI A.Chronic vitamin A-enriched diet feeding induces body weight gain and adiposity in lean and glucose-intolerant obese rats of WNIN/GR-*Ob* strain[J].Experimental Physiology,2015,100(11):1352–1361.

[4] BERRY D C,NOY N.All-*trans*-retinoic acid represses obesity and insulin resistance by activating both peroxisome proliferation-activated receptor β/δ and retinoic acid receptor[J].Molecular and Cellular Biology,2009,29(12):3286–3296.

[5] MURANO I,MORRONI M,ZINGARETTI MC,et al.Morphology of ferret subcutaneous adipose tissue after 6-month daily supplementation with oral beta-carotene[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA)：Molecular Basis of Disease,2015,1740(2):305–312.

[6] SÁNCHEZ J,FUSTER A,OLIVER P,et al.Effects of β-carotene supplementation on adipose tissue thermogenic capacity in ferrets (*Mustela putorius furo*)[J].British Journal of Nutrition,2009,102(11):1686–1694.

[7] YEHYA A,BAER J T,SMILEY W,et al.Hypervitaminosis A altering the lipid profile in a hypercholesterolemic patient[J].Journal of Clinical Lipidology,2009,3(3):205–207.

[8] KHANNA A,REDDY T S.Effect of undernutrition and vitamin A deficiency on the phospholipid composition of rat tissues at 21 days of age-Ⅰ.Liver,spleen and kidney[J].International Journal for Vitamin and Nutrition Research,1983,53(1):3–8.

[9] CHEN W,CHEN G X.The roles of vitamin A in the regulation of carbohydrate,lipid,and protein metabolism[J].Journal of Clinical Medicine,2014,3(2):453–479.

[10]TRIPATHY S,CHAPMAN J D,HAN C Y,et al.All-*trans*-retinoic acid enhances mitochondrial function in models of Human Liver[J].Molecular Pharmacology,2016,89(5):560–574.

[11] OLIVEROS L B,DOMENICONI M A,VEGA V A,et al.Vitamin A deficiency modifies lipid metabolism in rat liver[J].British Journal of Nutrition,2007,97(2):263–272.

[12] SOLOMON L W,ERDMAN J W Jr.Vitamin A induced hypertriglyceridemia in cholesterol-fed rats[J].Lipids,1980,15(3):157–162.

[13] PUIGSERVER P,VÁZQUEZ F,BONET M L,et al.*In vitro* and *in vivo* induction of brown

chinaXiv:201711.00914v1

adipocyte uncoupling protein (thermogenin) by retinoic acid[J].Biochemical Journal,1996,317(3):827–833.

[14] FELIPE F,BONET M L,RIBOT J,et al.Up-regulation of muscle uncoupling protein 3 gene expression in mice following high fat diet,dietary vitamin A supplementation and acute retinoic acid-treatment[J].International Journal of Obesity,2003,27(1):60–69.

[15] REPA J J,LIANG G S,OU J F,et al.Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors,LXRα and LXRβ[J].Genes and Development,2000,14(22):2819–2830.

[16] YANG Q,GRAHAM T E,MODY N,et al.Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes[J].Nature,2005,436(7049):356–362.

[17] YOSHIKAWA T,IDE T,SHIMANO H,et al.Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and liver X receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism.Ⅰ.PPARs suppress sterol regulatory element binding protein-1c promoter through inhibition of LXR signaling[J].Molecular Endocrinology,2003,17(7):1240–1254.

[18] SHAW N,ELHOLM M,NOY N,et al.Retinoic acid is a high affinity selective ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor α/β[J].Journal of Biological Chemistry,2003,278(43):41589–41592.

[19] LUQUET S,GAUDEL C,HOLST D,et al.Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism:a new target for the treatment of type 2 diabetes[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA)：Molecular Basis of Disease,2005,1740(2):313–317.

[20] TANG Q Q,ZHANG J W,LANE M D.Sequential gene promoter interactions of C/EBPbeta,C/EBPalpha,and PPARgamma during adipogenesis[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2004,319(1):235-239.

[21] SCHWARZ E J,REGINATO M J,SHAO D,et al.Retinoic acid blocks adipogenesis by inhibiting C/EBPbeta-mediated transcription[J].Molecular and Cellular Biology,1997,17(3):1552–1561.

[22]CADOUDAL T,GLORIAN M,MASSIAS A,et al.Retinoids upregulate phosphoenolpyruvate

chinaXiv:201711.00914v1

chinaXiv:201711.00914v1

carboxykinase and glyceroneogenesis in human and rodent adipocytes[J].The Journal of Nutrition,2008,138(6):1004–1009.

[23] MILLER C W,WATERS K M,NTAMBI J M.Regulation of hepatic stearoyl-CoA desaturase gene 1 by vitamin A[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,1997,231(1):206–210.

[24] RAISHER B D,GULICK T,ZHANG Z,et al.Identification of a novel retinoid-responsive element in the promoter region of the medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase gene[J].Journal of Biological Chemistry,1992,267(28):20264–20269.

[25] VU-DAC N,GERVOIS P,TORRA I P,et al.Retinoids increase human apo C-III expression at the transcriptional level via the retinoid X receptor[J].Journal of Clinical Investigation,1998,102(3):625–632.

[26] TANIGUCHI D,MIZOGUCHI Y.Retinoic acids change gene expression profiles of bovine intramuscular adipocyte differentiation,based on microarray analysis[J].Animal Science Journal,2015,86(6):579–587.

[27] BERRY D C,JIN H,MAJUMDAR A,et al.Signaling by vitamin A and retinol-binding protein regulates gene expression to inhibit insulin responses[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2011,108(11):4340–4345.

[28] KANG H W,BHIMIDI G R,ODOM D P,et al.Altered lipid catabolism in the vitamin A deficient liver[J].Molecular and Cellular Endocrinology,2007,271(1/2):18–27.

[29] XIONG Y,COLLINS Q F,AN J,et al.p38 mitogen-activated protein kinase plays an inhibitory role in hepatic lipogenesis[J].Journal of Biological Chemistry,2007,282(7):4975–4982.

[30] BARGER P M,BROWNING A C,GARNER A N,et al.p38 mitogen-activated protein kinase activates peroxisome proliferator-activated receptor α:a potential role in the cardiac metabolic stress response[J].Journal of Biological Chemistry,2001,276(48):44495–44501.

[31]刘洋.ATRA调控BMP9诱导3T3-L1前脂肪细胞成骨和成脂分化的作用及机制研究[D].博士学位论文.重庆:重庆医科大学,2014.

[32] KIM D M,CHOI H R,PARK A,et al.Retinoic acid inhibits adipogenesis via activation of Wnt

signaling pathway in 3T3-L1 preadipocytes[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2013,434(3):455–459.

[33] TAKADA I,MIHARA M,SUZAWA M,et al.A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signalling suppresses PPAR-γ transactivation[J].Nature Cell Biology,2007,9(11):1273–1285.

[34] OSEI-SARFO K,GUDAS L J.Retinoic acid suppresses the canonical Wnt signaling pathway in embryonic stem cells and activates the noncanonical Wnt signaling pathway[J].Stem Cells,2014,32(8):2061–2071.

[35] HISADA K,HATA K,ICHIDA F,et al.Retinoic acid regulates commitment of undifferentiated mesenchymal stem cells into osteoblasts and adipocytes[J].Journal of Bone & Mineral Metabolism,2013,31(1):53–63.

[36] MARCHILDON F,ST-LOUIS C,AKTER R,et al.Transcription factor Smad3 is required for the inhibition of adipogenesis by retinoic acid[J].Journal of Biological Chemistry,2010,285(17):13274–13284.

[37] STEPPAN C M,BAILEY S T,BHAT S,et al.The hormone resistin links obesity to diabetes[J].Nature,2001,409(6818):307–312.

[38] HOLLUNG K,RISE C P,DREVON C A,et al.Tissue-specific regulation of leptin expression and secretion by all-*trans* retinoic acid[J].Journal of Cellular Biochemistry,2004,92(2):307–315.

[39] SONG H Y,SHOJIMA N,Sakoda H,et al.Resistin is regulated by C/EBPs,PPARs,and signal-transducing molecules[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2002,299(2):291–298.

[40]HUANG Y,DAS A K,YANG Q Y,et al.Zfp423 promotes adipogenic differentiation of bovine stromal vascular cells[J].PLoS One,2012,7(10):e47496.

[41]WANG B,YANG Q Y,HARRIS C L,et al.Nutrigenomic regulation of adipose tissue development-role of retinoic acid:a review[J].Meat Science,2016,120:100–106.

Regulatory Effects of Vitamin A on Lipid Metabolism of Animals and the Mechanism

WANG Xue YAN Sumei*

chinaXiv:201711.00914v1

ChinaXiv合作期刊

(College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, *China)*

Abstract: Vitamin A is a key regulator influencing lipid metabolism in animal tissues. This review summarized the roles and probable regulatory mechanism of lipid metabolism regulated by vitamin A, which involves in gene expressions and signaling pathway related to lipid metabolism, adipocytes amount, secretory function of adipocytes and the role in epigenetic regulation, with the aim of providing theoretical basis for further study.

Key words: vitamin A; animal; lipid metabolism; regulatory mechanism

---

*Corresponding author, professor, E-mail: yansmimau@163.com （责任编辑 王智航）

chinaXiv:201711.00914v1